

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

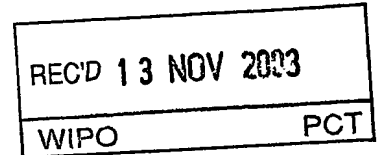
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年 1 0 月    1 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 2 8 8 7 3 2  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 2 - 2 8 8 7 3 2 ]

出      願      人                      株式会社上野製薬応用研究所  
Applicant(s):

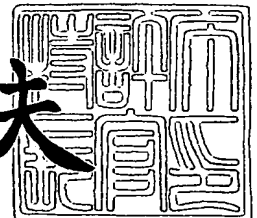


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 3 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 185893

【提出日】 平成14年10月 1日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 65/03  
C07C 51/05

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県西宮市南郷町 1 0 - 2 7

    【氏名】 上野 隆三

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県宝塚市山本東 3 - 7 6

    【氏名】 北山 雅也

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県氷上郡山南町北太田 5 0

    【氏名】 若森 浩之

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県西宮市日野町 1 0 - 1 7

    【氏名】 米谷 宣宏

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県西宮市高塚町 7 - 1 8 上野製薬第二紫光寮 1 1

    【氏名】 久野 貴矢

【特許出願人】

    【識別番号】 000146423

    【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区高麗橋 2 丁目 4 番 8 号

    【氏名又は名称】 株式会社上野製薬応用研究所

【代理人】

    【識別番号】 100062144

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 青山 葆

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086405

【弁理士】

【氏名又は名称】 河宮 治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100081422

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 光雄

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100106518

【弁理士】

【氏名又は名称】 松谷 道子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9702182

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒドロキシ安息香酸類の製造方法

【特許請求の範囲】

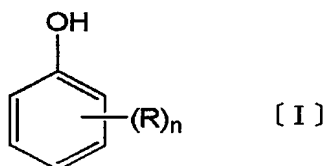
【請求項 1】 フェノール類とアルカリ金属化合物とを脱水反応させて、フェノール類のアルカリ金属塩を得た後、二酸化炭素と反応させてヒドロキシ安息香酸類を製造する方法において、アルカリ金属化合物と、アルカリ金属化合物に対して過剰量のフェノール類とを 160℃以上の温度下で脱水反応させることを特徴とする、ヒドロキシ安息香酸類の製造方法。

【請求項 2】 フェノール類とアルカリ金属化合物とを、180～300℃の温度下で脱水反応させる、請求項 1 記載のヒドロキシ安息香酸類の製造方法。

【請求項 3】 アルカリ金属化合物に対し、2～30 倍モルのフェノール類を脱水反応させる、請求項 1 記載のヒドロキシ安息香酸類の製造方法。

【請求項 4】 フェノール類が一般式〔I〕で示される化合物である、請求項 1 記載のヒドロキシ安息香酸類の製造方法。

【化 1】



[Rは、水素原子、炭素原子数が1～20までの直鎖または分岐鎖状のアルキル基、アルケニル基またはアルコキシ基から選択される基である。nは1～4の整数を示す。]

【請求項 5】 フェノール類がアルキル置換フェノールである、請求項 1 記載のヒドロキシ安息香酸類の製造方法。

【請求項 6】 フェノール類がアルキルジ置換フェノールである、請求項 1 記載のヒドロキシ安息香酸の製造方法。

【請求項 7】 アルキル置換フェノールのアルキル基が、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびオクチルからなる群から選択される、請求項 5 または 6 記載の製造方法

。

【請求項 8】 フェノール類が、*o*-クレゾール、*p*-クレゾール、*m*-クレゾール、2,6-ジメチルフェノール、3,5-ジメチルフェノール、2,5-ジメチルフェノール、*o*-イソプロピルフェノール、2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール、2,5-ジ-*tert*-ブチルフェノール、4-*n*-オクチルフェノールおよび4-*tert*-オクチルフェノールからなる群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】 フェノール類が2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールまたは2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールであり、ヒドロキシ安息香酸類が3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸または3,5-ジ-*tert*-ブチル-2-ヒドロキシ安息香酸である、請求項 1 記載のヒドロキシ安息香酸類の製造方法。

【請求項 10】 アルカリ金属化合物が水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである、請求項 1 記載のヒドロキシ安息香酸類の製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は、ヒドロキシ安息香酸類の製造方法に関する。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

ヒドロキシ安息香酸類の製造方法としては、フェノールカリウムと二酸化炭素を反応させる、コルベ・シュミット反応が古くから知られている。しかしながら、この方法は、固気相反応であるため、反応時間が長いこと、熱的不均一性のために副反応での原料損失が多いこと、反応制御が困難で安定した収率が得られない等の問題があった。近年、コルベ・シュミット反応の改良法として固相反応ではなく、溶剤ないしはスラリー状で反応を進行させる方が工業的に有利であるとの観点から種々の研究が行われている。

##### 【0003】

例えば、特許文献 1 には2,4-ジアルキルフェノールとアルカリ金属水酸化

物を、炭化水素系溶媒と 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンの混合溶媒中で加熱し、共沸脱水により無水の 2,4-ジアルキルフェノールアルカリ金属塩を形成し、該混合溶媒中で二酸化炭素と反応させて 3,5-ジアルキルサリチル酸を得る方法が開示されている。

#### 【0004】

1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の非プロトン性極性有機溶剤を反応溶媒として反応させる場合、高い反応収率が得られるが、反応液からの製品取り出しおよび溶媒の回収において大きな問題があった。すなわち、反応後に反応液から 3,5-ジアルキルサリチル酸アルカリ金属塩を晶析して取り出そうとしても、非プロトン性極性有機溶剤に対するアルカリ金属塩の溶解度が大きいため、反応収率に比べて取り出し収率はかなり低い。また、得られた 3,5-ジアルキルサリチル酸アルカリ金属塩の水溶液は多量の非プロトン性極性有機溶剤を含有しているが、酸析工程によって含有していた非プロトン性極性溶剤は酸析濾液に移行するため、高価な非プロトン性極性溶剤の回収が困難であった。

#### 【0005】

上記の問題点を解決するために、特許文献 2 では、フェノール類とアルカリ金属化合物を反応させるに際し、反応溶媒として非プロトン性極性有機溶剤を用い、フェノール類の量がアルカリ金属化合物および非プロトン性極性有機溶剤の合計に対してモル比が 1 より大となる条件で反応を行う製法が提案されている。

#### 【0006】

しかしながら、フェノール類の量をアルカリ金属化合物および非プロトン性極性溶剤に対して過剰量としても、得られるヒドロキシ安息香酸類の収率は充分でない。また、非プロトン性極性有機溶剤の存在下でコルベ・シュミット反応を行った場合、フェノール類の二量体など目的物以外の副生成物が生成し、高純度のヒドロキシ安息香酸類を得ることは困難であった。

また、高価な非プロトン性極性有機溶剤を用いること自体、コスト高となるものであった。

#### 【0007】

#### 【特許文献 1】

特開平 3-90047号

【特許文献 2】

特開平 10-231271号

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記問題点を解決し、副生成物が少なく高純度のヒドロキシ安息香酸類を高収率で製造する方法を提供するものである。また、本発明は、非プロトン性極性有機溶剤を用いることなく簡易な工程で安価にヒドロキシ安息香酸類を製造する方法を提供するものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、アルカリ金属化合物と、アルカリ金属化合物に対して過剰量のフェノール類とを高温下で脱水反応させることによって、非プロトン性極性有機溶剤を用いることなく、高収率でヒドロキシ安息香酸類を製造し得ることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

【0010】

すなわち、本発明は、フェノール類とアルカリ金属化合物とを脱水反応させて、フェノール類のアルカリ金属塩を得た後、二酸化炭素と反応させてヒドロキシ安息香酸類を製造する方法において、アルカリ金属化合物と、アルカリ金属化合物に対して過剰量のフェノール類とを 160℃以上の温度下で脱水反応させることを特徴とする、ヒドロキシ安息香酸類の製造方法に関する。

【0011】

本発明において、アルカリ金属塩に対してフェノール類を過剰とすることにより、脱水反応を促進し高収率でフェノール類のアルカリ金属塩を得るとともに、余剰のフェノール類を反応媒体として利用することが可能となる。

【0012】

本明細書においてフェノール類の量が「過剰」であるとは、フェノールがアルカリ金属化合物に対して 2 倍モル以上であることを意味する。本発明においてはアルカリ金属化合物に対して 2～30 倍モルであるのが好ましく、3～15 倍モ

ルであるのがより好ましく、4～10倍モルであるのがさらに好ましい。フェノール類の量が2倍モルを下回るとフェノール類のアルカリ金属塩が析出し、均一な混合ができなくなる。なお、30倍モルを上回る量のアルカリ金属化合物を用いても実施できるが、30倍モル量までの量を用いた場合より高い効果が得られるわけではなく、効果の割にコスト高となる。

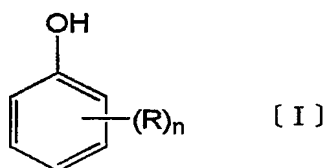
### 【0013】

フェノール類とアルカリ金属化合物との脱水反応は、160℃以上、好ましくは180～300℃の温度下で行うのがよい。脱水反応時の温度が160℃を下回ると、アルカリ金属塩の生成が困難となり、また、フェノール類とアルカリ金属化合物との脱水反応の際に生成する水を効率的に除去できなくなる。脱水反応時の温度が300℃を上回ると、フェノール類が沸点を超えることによって系外に激しく留出したり、生成したフェノール類のアルカリ金属塩が高温のため分解されるおそれがある。

### 【0014】

本発明において、アルカリ金属塩との脱水反応に供するフェノール類としては、一般式〔I〕で示される化合物であるのがよい。

### 【化2】



[Rは、水素原子、炭素原子数が1～20までの直鎖または分岐鎖状のアルキル基、アルケニル基またはアルコキシ基から選択される基である。nは1～4の整数を示す。]

### 【0015】

これらの中でも、Rがアルキル基であるアルキル置換フェノール類、好ましくはジアルキル置換フェノール類が反応選択性および反応収率が高い点において好適に用いられる。置換されるアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-オク



チル、tert-オクチル等が挙げられる。

#### 【0016】

アルキル置換フェノールの具体例としては、o-クレゾール、p-クレゾール、m-クレゾール、2,6-ジメチルフェノール、3,5-ジメチルフェノール、2,5-ジメチルフェノール、o-イソプロピルフェノール、2,6-ジ-tert-ブチルフェノール、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール、2,5-ジ-tert-ブチルフェノール、4-n-オクチルフェノールおよび4-tert-オクチルフェノール等が、ヒドロキシ安息香酸類を高収率に生成させることができるという点において好適に用いられる。

#### 【0017】

なお、フェノール類が複数の置換基を有する場合、必ずしも同一の置換基である必要はなく、異種の置換基であってもかまわない。

#### 【0018】

本発明において、フェノール類との脱水反応に用いられるアルカリ金属化合物としては、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムが好ましく、特に、脱水反応を容易に進行させ、また安価に入手できる点において水酸化ナトリウムが好ましく用いられる。

#### 【0019】

フェノール類とアルカリ金属化合物との脱水反応の際に生成する水は、系外に除去するのが好ましい。

#### 【0020】

また、脱水反応を効率良く行うために、共沸脱水剤を用いてもよい。共沸脱水剤としては、通常、炭化水素系溶剤が用いられ、オクタン、ノナン、デカン、ウンデカン、ドデカン、リグロインまたはケロシン等の脂肪族炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルベンゼン、クメン、ジフェニルエーテルまたはナフタレン等の芳香族炭化水素、およびクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンまたはp-ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素から選択された1種または2種以上が使用できる。これらの共沸脱水剤の使用量は系内に持ち込まれる水の量によっても異なるが、通常、系内水分量の2～10重量倍程度用い

られる。

#### 【0021】

本発明の方法においては、液体である置換フェノール自体が媒体の役目を果たすことから、別途反応媒体を添加しなくともフェノール類のアルカリ金属塩を得ることができる。なお置換フェノール以外の反応媒体が存在する場合も本発明の範囲に含まれる。本発明の方法においてフェノール類とアルカリ金属化合物との脱水反応時に用い得る反応媒体としては非プロトン性極性有機溶剤以外のものであれば通常かかる反応に用いられる媒体がいずれも好適に用いられ、例えば軽油、灯油、ガソリン、潤滑油、白油、アルキルベンゼン、アルキルナフタレン、ジフェニル、ジフェニルアルカン、アルキルジフェニル、トリフェニル、水素化トリフェニル、ジフェニルエーテル、アルキルフェニルエーテル、アルキルジフェニルエーテル、i s o -オクチルアルコールなどの高沸点の高級アルコールなど、およびこれらの混合物が挙げられる。

#### 【0022】

脱水反応は、窒素、ヘリウム、アルゴンなどの不活性ガス雰囲気下にて行われる。

#### 【0023】

フェノール類とアルカリ金属化合物との脱水反応によって得られたフェノール類のアルカリ金属塩は、次いで二酸化炭素との反応に供される。フェノール類のアルカリ金属塩と二酸化炭素との反応は、オートクレーブ中で、二酸化炭素圧力  $2.0 \sim 10.0 \text{ kgf/cm}^2$  (G)、好ましくは  $4.0 \sim 8.0 \text{ kgf/cm}^2$  (G)、反応温度  $160 \sim 300^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $170 \sim 290^\circ\text{C}$  の条件下で行われる。反応時間は、二酸化炭素圧力および反応温度によっても異なるが、通常  $1 \sim 6 \text{ hr}$ 、好ましくは  $1 \sim 4 \text{ hr}$  であるのがよい。

#### 【0024】

フェノール類のアルカリ金属塩と二酸化炭素との反応によって得られたヒドロキシ安息香酸類のアルカリ金属塩を含む反応液に、水を加えて水層と媒体層に分液し、ヒドロキシ安息香酸類のアルカリ金属塩を含む水層を酸析することにより、ヒドロキシ安息香酸類の結晶を析出させる。その後、濾過、遠心分離等の操作

を施すことよりヒドロキシ安息香酸類の結晶を得ることができる。

#### 【0025】

ヒドロキシ安息香酸類のアルカリ金属塩を含む水層を分離した後の媒体層中は、殆どが原料のフェノール類であるため、そのまま、あるいは必要によりろ過、蒸留またはカーボン処理等を行うことにより、原料フェノール類として再利用することが可能である。

#### 【0026】

本発明によって得られるヒドロキシ安息香酸類の具体例としては、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸、3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシ安息香酸、3-メチル-4-ヒドロキシ安息香酸、2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ安息香酸、2-エチル-4-ヒドロキシ安息香酸、3,5-ジエチル-4-ヒドロキシ安息香酸等が挙げられ、この中でも2,6-ジ-tert-ブチルフェノールから得られる3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸、および2,4-ジ-tert-ブチルフェノールから得られる3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシ安息香酸が、高収率で製造できる点において好ましい。

#### 【0027】

本発明の方法によれば、副生成物の生成が少なく、高収率でかつ高純度でヒドロキシ安息香酸類を得ることができる。また、高価な非プロトン性極性溶媒を用いることなく簡易な工程で安価にヒドロキシ安息香酸類を製造することができる。さらに、分液後の媒体層は副生成物を殆ど含まないため、原料フェノールとして再利用することが可能である。

#### 【0028】

本発明の方法によって得られるヒドロキシ安息香酸類は、例えばポリプロピレン等のプラスチック用の紫外線吸収剤や酸化防止剤の原料等として有用である。

#### 【0029】

##### 【実施例】

以下に本発明を実施例について詳細に説明する。

##### 実施例 1

電磁攪拌装置、温度計、圧力計および水分分離器を備えた1リットルのステンレス製オートクレープに、2,6-ジ-tert-ブチルフェノール432.6 g (2.1モル) および48%水酸化ナトリウム25 g (0.3モル) を仕込み、窒素気流下で210℃に昇温し、この温度で4時間脱水反応を行った。次いで、オートクレープ内を二酸化炭素で置換し、同温度で圧力6 kgf/cm<sup>2</sup> (G) にて2時間攪拌してカルボキシ化反応を行った。その後、60℃まで冷却し、反応物に水800 gを加えて溶解し、65℃に昇温した後、水層と媒体層に分液した。

#### 【0030】

得られた水層に73%硫酸を加えて結晶を析出させ、濾過、水洗、乾燥後、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸の粉末60 gを得た。水酸化ナトリウムの仕込み量に対する収率は80%であった。

#### 【0031】

##### 実施例2

実施例1で分液した媒体層に、2,6-ジ-tert-ブチルフェノール51.5 g (0.25モル) および48%水酸化ナトリウム25 g (0.3モル) を仕込み、以下実施例1と同様にして、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸の粉末59.3 gを得た。水酸化ナトリウムの仕込み量に対する収率は79%であった。

#### 【0032】

これより、実施例1で分液した有機層は、副生成物を殆ど含まず、再利用が可能なものであった。

#### 【0033】

##### 実施例3

脱水反応時の温度を180℃とすること以外は、実施例1と同様にして、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸の粉末37.5 gを得た。水酸化ナトリウムの仕込み量に対する収率は50%であった。

#### 【0034】

##### 比較例1

脱水反応時の温度を150℃とすること以外は、実施例1と同様にして実験を行ったが、73%硫酸を加えた際に結晶が析出せず、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸の粉末を得ることはできなかった。

【0035】

実施例4

2,6-ジ-tert-ブチルフェノールを2,4-ジ-tert-ブチルフェノールに代えること以外は、実施例1と同様にして、3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシ安息香酸の粉末60gを得た。水酸化ナトリウムの仕込み量に対する収率は80%であった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副生成物が少なく高純度のヒドロキシ安息香酸類を高収率で製造する方法を提供する。

【解決手段】 フェノール類とアルカリ金属化合物とを脱水反応させて、フェノール類のアルカリ金属塩を得た後、二酸化炭素と反応させてヒドロキシ安息香酸類を製造する方法において、アルカリ金属化合物と、アルカリ金属化合物に対して過剰量のフェノール類とを 1 6 0 ℃以上の温度下で脱水反応させることを特徴とする、ヒドロキシ安息香酸類の製造方法を提供する。本発明の方法によれば、非プロトン性極性有機溶剤を用いることなく簡易な工程で安価にヒドロキシ安息香酸類を製造することができる。

【選択図】 なし

特願 2002-288732

出願人履歴情報

識別番号

[000146423]

1. 変更年月日

1990年 8月 8日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区高麗橋2丁目4番8号

氏 名

株式会社上野製薬応用研究所